WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationales Būro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 5: A61K 31/785, 31/74, 9/16 A61K 9/20 // (A61K 31/785 A61K 31/215, 31/19)

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:

WO 91/03249

A1

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:

21. März 1991 (21.03.91)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP90/01514

(22) Internationales Anmeldedatum:

7. September 1990 (07.09.90)

(30) Prioritätsdaten:

P 39 30 168.0 P 39 30 206.7 9. September 1989 (09.09.89) DE 9. September 1989 (09.09.89) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): KNOLL AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Knollstrasse, D-6700 Ludwigshafen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MOEST, Thomas [DE/ DE]; An der Duene 9, D-2082 Moorrege (DE). SPIE-GEL, Erwin [DE/DE]; Heinestrasse 3 a, D-6945 Hirschberg (DE).

(74) Anwalt: KARAU, Wolfgang; BASF Aktiengesellschaft, Carl-Bosch-Strasse 38, D-6700 Ludwigshafen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), CA, CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent)*, DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), IT (europäisches Patent), JP, KR, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), NO, SE (europäisches Patent), US.

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

(54) Title: PREPARATIONS CONTAINING COLESTYRAMINE FOR REDUCING LIPID LEVELS

(54) Bezeichnung: COLESTYRAMIN ALS LIPIDSENKER ENTHALTENDE PRÄPARATE

(57) Abstract

Preparations containing colestyramine for reducing lipid levels.

(57) Zusammenfassung

Colestyramin als Lipidsenker enthaltende Präparate.

BENENNUNGEN VON "DE"

Bis auf weiteres hat jede Benennung von "DE" in einer internationalen Anmeldung, deren internationaler Anmeldetag vor dem 3. Oktober 1990 liegt, Wirkung im Gebiet der Bundesrepublik Deutschland mit Ausnahme des Gebietes der früheren DDR.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	ES	Spanius	MG	Madagaskar
ΑU	Australien	PI	Finnland	ML	Mali
23	Barbados	FR	Frankreich	MR	Mauritanion
32	Belgian	GA	Gabon	MW	Malawi
BP	Burkina Fesso	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BG	Bulgarien	GR	Griechenland	NO	Norwegen
NJ.	Benin	HU	Ungarn	PL	Polen
BR	Bradilen	IT	Italien	RO	Ruminien
CA	Kanada	J P	Japan	SD	Sudan
CP	Zentrale Afrikanische Republik	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CG	Konzo	KR	Republik Korca	SN	Sunegal
CH	Schweiz	ш	Liechtenstein	SU	Soviet Union
СМ	Kamerun	LK	Sri Lanka	TD	Tschad ·
ĐΕ	Deutschland	LU	Luxembure	TG	Togo
DK	Dânemark	MC	Monac	oUS	Vereinigte Staaten von Amerika

Colestyramin als Lipidsenker enthaltende Präparate

Beschreibung

30

5 Die vorliegende Erfindung betrifft Colestyramin als Lipidsenker enthaltende Präparate in Form von Teilchen, deren längster Teilchendurchmesser 1 bis 6 mm beträgt.

Colestyramin, ein in der Medizin als Lipidsenker bekanntes Mittel, ist ein 10 Anionen-Austauscherharz aus einem Copolymerisat aus Styrol und Divinylbenzol, das quaternäre Ammoniumgruppen enthält.

Es wird bisher nur als Pulver in den Handel gebracht (s. Rote Liste 1990, Verzeichnis von Fertigarzneimitteln der Mitglieder des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e.V.). Ein Nachteil dieser Darreichungsform ist, daß das Colestyramin bei der Einnahme einen unangenehmen sandigen Geschmack im Mund hinterläßt (siehe beispielsweise Knodel et al, Medical Toxicology 2 (1987) 10, S. 13, 1. Absatz von Kap. 1.2, in dem nachteilige Wirkungen von Lipidsenkern behandelt werden). Da das Colestyramin heute 20 üblicherweise in Einzeldosen von etwa 4 g zwei- bis achtmal pro Tag eingenommen werden muß, führt dies häufig dazu, daß die Patienten weniger als die vorgeschriebene Dosis einnehmen oder sogar die Therapie mit Colestyramin abbrechen (s. EP-A 261 693, S. 2, Zeile 7-8).

- 25 An Versuchen, Colestyramin in anderer Darreichungsform anzubieten, hat es nicht gefehlt. So werden in der US-A 4,814,354 Colestyramin enthaltende Süβwaren, in der EP-A 347 014 ein Gebäck mit Colestyramin und in der DE-A 38 08 191 wäßrige Colestyramin enthaltende Suspensionen beschrieben. Der unangenehme sandige Geschmack läßt sich dadurch aber nicht beseitigen.
 - Ferner ist bekannt, daß man Colestyramin zusammen mit anderen lipidsenkenden Mitteln verabreichen kann, um eine verbesserte Wirkung gegenüber den Einzelkomponenten zu erzielen. Malmendier et al (Clin. Chim. Acta $\underline{162}$ (1987) 221), als auch Carlson et al (in "Treatment of Hyperlipopro-
- 35 teinaemia", XIX + 284P. Raven Press: New York 1984) beschreiben die kombinierte Anwendung von Colestyramin und Fenofibrat bei Patienten mit vererblicher Hypercholesterolämie. Die kombinierte Anwendung von Colestyramin und Bezafibrat wird beispielsweise in Br. Med. J. 297 (1988) 6642 beschrieben, die kombinierte Anwendung von Colestyramin und Clofibrat bei-
- 40 spielsweise in J. Lipid Res. 21 (1980) 65 und die kombinierte Anwendung von Colestyramin und Gemfibrozil in der US-A 4,814,354.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, Colestyramin als Lipidsenker enthaltende Präparate in einer Darreichungsform bereitzustellen, die die oben genannten Nachteile nicht aufweisen.

5 Demgemäß wurden Colestyramin als Lipidsenker enthaltende Präparate in Form von Teilchen gefunden, deren längster Teilchendurchmesser 1 bis 6 mm beträgt.

Colestyramin läßt sich zu Teilchen mit einem längsten Teilchendurchmesser 10 von 1 bis 6 mm verpressen. Eine bevorzugte Form ist die sogenannte Mikrotablette, die in der Regel zylindrisch ist und eine Größe von 1 bis 4 mm (sowohl Höhe wie auch Durchmesser), insbesondere von 2,0 bis 3,5 mm, aufweist. Daneben sind prinzipiell auch andere Formen wie Kugeln oder unregelmäßig geformtes Granulat möglich.

Die Formen kann man in üblicher, beispielsweise in der in der EP-A 166 315 beschriebenen Weise herstellen. Bei der Formulierung kann man die gebräuchlichen galenischen Hilfsmittel wie Bindemittel, Hilfsstoffe, Konservierungsmittel, Netzmittel, Fließregulierungsmittel, Schmiermittel

20 und/oder Antioxidantien (s. z.B. H. Sucker et al: Pharmazeutische Techno-

logie", Thieme Verlag Stuttgart, (1978)) zusetzen. Weiterhin kann man die Formen mit den üblichen galenischen Überzügen versehen.

Als bevorzugtes Bindemittel beim Verpressen verwendet man mikrokristalline 25 Cellulose, das von 2 bis 20, vorzugsweise von 3 bis 8 Gew.-% im Arzneimittel enthalten ist. Beim Granulieren setzt man vorteilhaft Cellulosederivate wie Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxyethylcellulose und Polyvinylpyrrolidon in einer Menge von 2 bis 10, vorzugsweise 3 bis 6 Gew.-%, ein.

30
Die so erhältlichen Zubereitungen enthalten den Wirkstoff üblicherweise in einer Menge von 80 bis 99 Gew.-%.

Die Dosierung hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten ab. In 35 der Regel beträgt die tägliche Wirkstoffdosis zwischen 0,03 und 0,4 g/kg Körpergewicht.

Die Colestyramin enthaltenden Präparate können auch weitere lipidsenkende Mittel enthalten. Bevorzugt sind Fenofibrat und Gemfibrozil, sowie ähn-40 liche Verbindungen dieses Typs wie Clofibrat, Beclobrat, Bezafibrat, Ciprofibrat und Etofibrat (im folgenden als Fibrate bezeichnet).

Bei der Applikation kann das Arzneimittel eine Kombination der beiden Wirkstoffe in derselben Formulierung sein oder als sogenannter Kit-of-Parts vorliegen. Unter einem Kit-of-Parts versteht man eine pharmazeutische Verpackungsform, bei der die einzelnen Wirkkomponenten 5 ganz oder teilweise in getrennter Dosisform in derselben Verpackung vorliegen.

Bei der Kombination der Wirkstoffe in derselben Form bevorzugt man als Form die Mikrotablette. Bei getrennter Applikation legt man das 10 Colestyramin vorzugsweise als Mikrotablette, das Fibrat in einer handels-üblichen Form wie Tablette, Filmtablette, Dragee, Kapsel oder auch als Mikrotablette vor.

Die Ausführungen zur Galenik von Colestyramin gelten auch für die Kombi-15 nation von Colestyramin und Fibrat.

Kombiniert man Colestyramin und Fibrat in einer Form, beispielsweise als Mikrotablette, kann diese die Wirkstoffe im Gewichtsverhältnis Colestyramin: Fibrat von 2:1 bis 99:1, je nach üblicher Wirkstoff-20 dosis des Fibrats, enthalten.

Durch die Kombination der beiden Wirkstoffe können die Einzeldosen dieser Wirkstoffe gesenkt werden, wobei die Dosierung im einzelnen vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten abhängt. Im allgemeinen betragen die 25 täglichen Wirkstoffdosen an Colestyramin zwischen 0,03 und 0,4 g/kg Körpergewicht und an Fibrat zwischen 1 und 15 mg/kg Körpergewicht.

Beispiele

von 30 mg verpreßt.

30 Beispiel 1

13,5 kg Colestyramin (Fa. Röhm & Haas Deutschland GmbH, Colestyramin 40 μ) wurden in einem pharmaüblichen Hochleistungsmischer mit 675 g direkt-tablettierbarer Lactose und 600 g mikrokristalliner Cellulose vermischt.
35 Dann wurden 75 g hochdisperses Siliciumdioxid und 150 g Magnesiumstearat zugegeben und weitergemischt. Diese Preβmischung wurde dann zu Mikrotabletten mit 3,5 mm Durchmesser und gleicher Höhe bei einer Einzelmasse

Beispiel 2

13,5 kg Colestyramin (s.o.) wurden in einem pharmaüblichen Hochleistungsmischer mit Zerhacker mit einer Lösung von 0,7 kg Polyvinylpyrrolidon
5 (mittlere Molekularmasse 25.000) in 2,1 kg Isopropanol versetzt und granuliert. Nach dem Trocknen bei 50°C wurde über ein oszillierendes Sieb mit 0,8 mm Maschenweite gesiebt. Das Granulat wurde dann mit 70 g hochdispersem Siliciumdioxid und 70 g Magnesiumstearat vermischt. Die preβfertige Masse wurde zu Mikrotabletten mit 3 mm Durchmesser und gleicher Höhe bei 10 einer Einzelmasse von 17 mg verpreβt.

15

20

25

30

35

40

5

Patentansprüche

 Colestyramin als Lipidsenker enthaltende Präparate in Form von Teilchen, deren längster Teilchendurchmesser 1 bis 6 mm beträgt.

5

ί.

 Colestyramin als Lipidsenker enthaltende Präparate gemäß Anspruch 1, enthaltend zusätzlich zum Colestyramin einen weiteren Lipidsenker.

Colestyramin als Lipidsenker enthaltende Präparate gemäß Anspruch 2,
 enthaltend als weiteren Lipidsenker Fenofibrat oder Gemfibrozil.

15

20

25

30

35

40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP90/01514

I. CLAS	BIFICATI	N OF SUBJECT MATTER (If several class	sification symbols apply indicate all \$	# 30/ 01314
According	j to internati	onal Patent Classification (IPC) or to both No	tional Classification and IPC	•
Int.	5 A6	51K 31/785, A61K 31/74, A	61K 9/16. A61K 9/20	
	<u> </u>	(A61K 31/785, 31:215, 3	1:19)	
II. PIESS	8 SEARCH			
Classificati	on System	Minimum Docum	entation Searched 7	
	<u> </u>		Classification Symbols	
Int.	c1 ⁵	A61K		
: I		Documentation Searched other to the Extent that such Document	than Minimum Documentation is are included in the Fields Searched	
		to the sware may again and	s are included th the rields pericued -	
	·			
III. DOCU		ONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citati	on of Document, !! with Indication, where ap	propriate, of the relevant passages 12	Relevant to Claim No. 13
X	FR,	A, 2382893 (RECKITT & CC 6 October 1978		1
		page 7, lines 14-15; cla	; page 6, lines 12-13 - aim 1	
x	FR,	A, 2110458 (A. HOWARD) 2 June 1972	· -	2-3
		see page 1, lines 13-35; claims 1,7	page 7, lines 15-18;	
х	US,	A, 4814354 (G-S. ISAAC) 21 March 1989	-	2-3
		see column 2, lines 43-4 lines 41-43; claims 1,4 (cited in the application	•	
1				
				İ
İ				
ĺ				
	categories	of cited documents: 19	"T" later document published after the or priority date and not in conflict	international filing date
cons	idered to be	of particular relevance	cited to understand the principle invention	or theory underlying the
trent	ORCH	but published on or after the international	"X" document of particular relevance	; the claimed invention
W (No.	11 10 CHUO 12	may throw doubts on priority claim(s) or establish the publication date of another	cannot be considered novel or a involve an inventive step	
"O" docu	ment referri	special reason (as specified) ng to an oral disclosure, use, exhibition or	"Y" document of particular relevance cannot be considered to involve as document is combined with one of	inventive step when the
"P" docu	ment publis	hed prior to the international filing date but ority date claimed	ments, such combination being of in the art. "&" document member of the same pa	wlous to a person skilled
IV. CERTI				
		pletion of the international Search 1990 (12.12.90)	Date of Mailing of this International Sea 10 January 1991 (10.01	
Internations	I Searching	Authority	Signature of Authorized Officer	
Europ	ean Pat	ent Office	·	

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

EP 9001514

SA 40098

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 04/01/91
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date		t family ober(s)	Publication date
FR-A- 2382893	06-10-78	GB-A- AU-B- AU-A- BE-A- CA-A- CH-A- DE-A- JP-A- NL-A- US-A-	53113007 7802588	08-05-80 08-10-81 13-09-79 11-09-78 21-10-80 28-02-85 14-09-78 03-10-78 12-09-78 23-10-79
FR-A- 2110458	02-06-72	AU-B- AU-A- CA-A- DE-A- GB-A- SE-B- US-A-	458705 3451371 968272 2151510 1348642 402709 3846541	06-03-75 19-04-73 27-05-75 20-04-72 20-03-74 17-07-78 05-11-74
US-A- 4814354	21-03-89	None		

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 90/01514

I. KLAS	SIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mer	hreren Klassifikationssymbolen sind alle en	zugebeni ⁶
	der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nat		
	5 A 61 K 31/785, A 61 K 31/74,		0/20
Int.CI	//(A 61 K 31/785 31:215 31	·101 K 9/10, K 01 K	3/20
II. RECH	IERCHIERTE SACHGEBIETE		
	Recherchierter Mind	destprüfstoff ⁷	
Klassifika	tionssystem Kla	essifikationssymbole	
Int .CI	.5 A 61 K	. •	
<u> </u>		in and Marie Manufacture and in the same i	
	Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehi unter die recherchierten S		
IIL EINS	CHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN9		
Art*	Kennzelchnung der Veröffentlichung ¹¹ ,soweit erforderlich u	inter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. 13
х	FR, A, 2382893 (RECKITT & COLI 6. Oktober 1978 siehe Seite 1, Zeilen 23- 12-13 - Seite 7, Zeilen 1	26; Seite 6. Zeilen	1
х	FR, A, 2110458 (A. HOWARD) 2. Juni 1972 siehe Seite 1, Zeilen 13- 15-18; Ansprüche 1,7	35; Seite 7, Zeilen	2-3
x	US, A, 4814354 (G-S. ISAAC) 21. März 1989 siehe spalte 2, Zeilen 43 3, Zeilen 41-43; Ansprüche in der Anmeldung erwähnt	-46, 57-64, Spalte e 1,4	2-3
'			
"A" Ver def "E" šite tio:	iniert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist eres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem interna- nalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist röffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch "	T" Spätere Veröffentlichung, die nach de meldedatum oder dem Prioritätsdatum ist und mit der Anmeldung nicht kolli Verständnis des der Erfindung zugn oder der ihr zugrundellegenden Theori X* Veröffentlichung von besonderer Bede	i veröffentlicht worden diert, sondern nur zum undeliegenden Primitips e angegeben ist
fen nar and	eifeinaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröf- ntlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht ge- nnten Veröffentlichung belegt werden sol oder die aus einem deren besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "	 X" Veröffentlichung von besonderer Bedite Erfindung kann nicht als neu oder akeit beruhend betrachtet werden Y" Veröffentlichung von besonderer Bedite Erfindung kann nicht als auf erfir 	uf erfinderischer Tätig- nutung: die beanspruch-
ein bez	röffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, ie Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen zieht	ruhend betrachtet werden, wenn die einer oder mehreren anderen Veröffer gorie in Verbindung gebracht wird un	Veröffentlichung mit trichungen dieser Kate-
tun	röffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldeda- n, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffent- ht worden ist	einen Fachmenn nahellegend ist '&'' Veröffentlichung, die Mitglied derselb	en P stançfami lie iec
IV. BES	CHEINIGUNG		
Date	um des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Reche	rchenberichts
	12. Dezember 1990	1 O. Ol. 91	reten /
Inte	mationale Recharchenbehörde	Unterschrift des bevollmächtigten Bedien	die la
1	Europäisches Patentamt	miss T. MORTENSEN	(MITTELS

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

EP 9001514

SA 40098

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben. Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 04/01/91 Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichun
FR-A- 2382893	06-10-78	GB-A- 156660 AU-B- 51859 AU-A- 339697 BE-A- 86472 CA-A- 108798 CH-A- 64794 DE-A- 281025 JP-A- 5311300 NL-A- 780258 US-A- 417212	6 08-10-81 8 13-09-79 6 11-09-78 6 21-10-80 9 28-02-85 0 14-09-78 7 03-10-78 8 12-09-78
FR-A- 2110458	02-06-72	AU-B- 45870 AU-A- 345137 CA-A- 96827 DE-A- 215151 GB-A- 134864 SE-B- 40270 US-A- 384654	1 19-04-73 22 27-05-75 0 20-04-72 22 20-03-74 19 17-07-78
US-A- 4814354	21-03-89	Keine	

THIS PAGE BLANK (USPTO)